

**МИЛИЦИНА ОЛЕСЯ ИГОРЕВНА**

**Синтез кислород- и азотсодержащих  
производных изостевиола с одним и двумя  
*энт*-бейерановыми фрагментами**

02.00.03 - органическая химия

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Казань - 2005

Работа выполнена в лаборатории химии природных соединений Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской Академии Наук.

Научный руководитель

доктор химических наук,  
заведующий лабораторией  
В.Е.Катаев

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,  
профессор  
В.Ф.Миронов

доктор химических наук,  
доцент  
Л.Е.Никитина

Ведущая организация:

Институт органической химии  
УНЦ РАН, г. Уфа

Защита диссертации состоится “ 9 ” июня 2005 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета К 212.081.04. при Казанском государственном университете по адресу: 420008, г.Казань, ул. Кремлевская, 18. Казанский государственный университет им. В.И.Ульянова-Ленина, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Казанского государственного университета им В.И.Ульянова-Ленина.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, КГУ, Научная часть.

Автореферат диссертации разослан “ \_\_\_\_ ” мая 2005 г.

Ученый секретарь  
диссертационного Совета  
кандидат химических наук,  
доцент

Шайдарова Л.Г.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы.** Дитерпеноиды представляют собой большое семейство природных соединений, имеющих разнообразную геометрию сочленения циклов. Они проявляют биологическую активность самых разнообразных типов. Среди дитерпеноидов есть вещества, ингибирующие опухолеобразование, антибиотики, гипертензивные и антигипертензивные средства, подсластители, подгорчители, инсектициды, регуляторы роста растений и т.д. В целом, следует отметить, что природные соединения, выделяемые из высших растений, представляют собой чрезвычайно перспективную основу для дизайна новых биологически активных соединений, поскольку даже незначительные изменения их химического строения и молекулярной структуры приводят к существенным изменениям активности. Поэтому функционализация изопреноидов с целью получения их новых производных с практически полезными свойствами является актуальной проблемой.

Таким образом, настоящая диссертационная работа, посвященная синтезу новых производных дитерпеноида изостевиола (*энт*-16-оксобейеран-19-овая кислота), а также исследованию некоторых свойств, проявляемых синтезированными производными, представляется актуальным исследованием.

**Целью настоящей работы** является синтез кислород- и азотсодержащих производных изостевиола различного строения, имеющих один или два *энт*-бейерановых каркаса, а также группы, способные связывать катионы металлов и аминокислоты.

Мы предполагаем, что функционализация изостевиола путем присоединения к нему еще одного липофильного *энт*-бейеранового каркаса, а также введением дополнительных функциональных групп, способных к образованию водородных и координационных связей, может привести в дальнейшем к выявлению неизвестных ранее биологически активных производных этого дитерпеноида.

**Научная новизна** работы заключается в том, что:

Синтезировано 38 новых кислород- и азотсодержащих производных изостевиола различного строения.

Впервые, на примере производных изостевиола, показано, что циклопентанонный фрагмент в составе дитерпеноидного каркаса *энт*-бейерановой геометрии в некоторых реакциях ведет себя необычным образом. Так, при нагревании оксима изостевиола с концентрированной соляной кислотой или 25%-ой серной кислотой при 110<sup>0</sup>С образуется не лактам, а лактон. Взаимодействие метилового эфира 15-бромизостевиола с азидом натрия в диметилформамиде в присутствии влаги приводит к 15-гидроксиизостевиолу. Впервые обнаружено, что взаимодействие метилового эфира изостевиола с двуокисью селена приводит не к 15-оксипроизводному, а к смеси продуктов селенирования в  $\alpha$ -положение к кетонной группе изостевиола.

Впервые установлено, что диэфир на основе изостевиола и себаценовой кислоты проявляет антитуберкулезную активность на уровне препарата сравнения пиразинамид.

**Практическая значимость** работы заключается в следующем:

Предложены простые методы синтеза кислород- и азотсодержащих производных дитерпеноида изостевиола.

Обнаружено, что диэфир на основе изостевиола и себаценовой кислоты проявляет

антитуберкулезную активность на уровне препарата пиразинамид. Это показывает перспективность поиска биологически активных производных изостевиола путем введения в его молекулу еще одного *энт*-бейеранового каркаса, а также групп, способных к образованию водородных и координационных связей.

Полученные в работе результаты и сделанные на их основе выводы представляют собой теоретическую и экспериментальную базу для проведения направленных синтезов дитерпеноидов, имеющих *энт*-бейерановый каркас, с целью получения веществ с прогнозируемыми свойствами (биологическая активность, росторегулирующая активность, способность к связыванию и транспорту через липофильные мембраны катионов металлов и органических молекул малых размеров).

**Апробация работы.** Основные результаты настоящей диссертационной работы докладывались на III Международной конференции «Химия высокоорганизованных веществ и научные основы нанотехнологии» (С.-Петербург, 2001 г.), на II и III Всероссийских конференциях «Химия и технология растительных веществ (Казань, 2002 г., Саратов 2004 г.), на III Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, 2001 г.), на II Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета. «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2001 г.), на итоговых научных конференциях Казанского научного центра РАН (Казань, 2002, 2003, 2004 г.г.).

**Публикации.** Основные материалы диссертации изложены в 12 печатных работах, из них 4 статьи в Журнале общей химии и Mendeleev Communications и 8 тезисов докладов.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из двух литературных обзоров, экспериментальной части и трех глав, в которых изложены результаты собственного исследования. Первый обзор (глава 1) посвящен биогенезису, метаболизму, биологической активности изостевиола и его химическим превращениям. Второй обзор находится в главе 5 и посвящен транспорту ионов металлов и аминокислот различными переносчиками.

Диссертация изложена на 222 страницах, содержит 11 таблиц, 45 рисунков и список литературы из 211 наименований.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

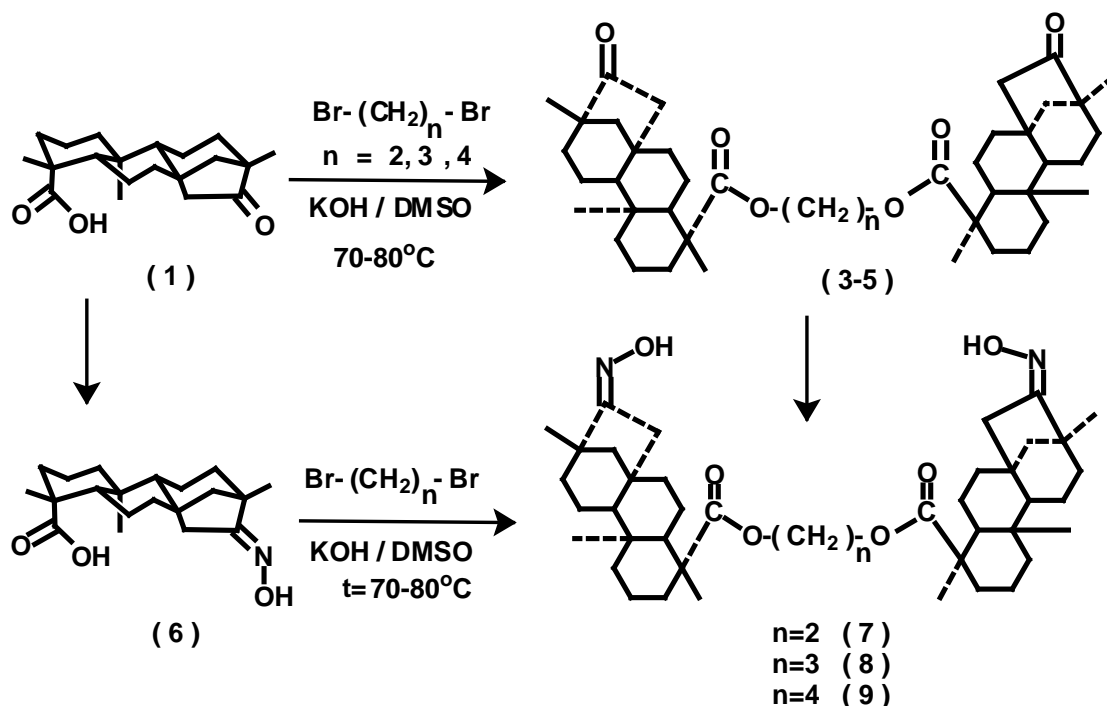
Дитерпеноид изостевиол (*энт*-16-оксобейеран-19-овая кислота) (1) получается кислотным гидролизом суммы гликозидов растения *Stevia rebaudiana Bertoni*, извлекаемых из первичного водного экстракта. Этот разработанный в нашей лаборатории метод включает в себя следующие стадии:

а) Кислотный гидролиз порошкообразного концентрата, полученного из листа растения стевия;

б) Очистка полученного осадка с помощью хроматографии на  $Al_2O_3$  с применением в качестве элюента специальной тройной водно-спиртовой смеси.

## 1. Диэфиры на основе изостевиола и дибромалканов

Наиболее доступными в синтетическом плане производными изостевиола с двумя *энт*-бейерановыми каркасами являются его диэфиры и диамиды. Диэфиры (3-5) были получены ранее в нашей лаборатории взаимодействием хлорангидрида изостевиола (2) с соответствующими диолами. В настоящей работе для синтеза соединений (3-5) была использована реакция алкилирования карбоксильной группы изостевиола (1) дибромалканами в суперосновной среде KOH-DMCO.



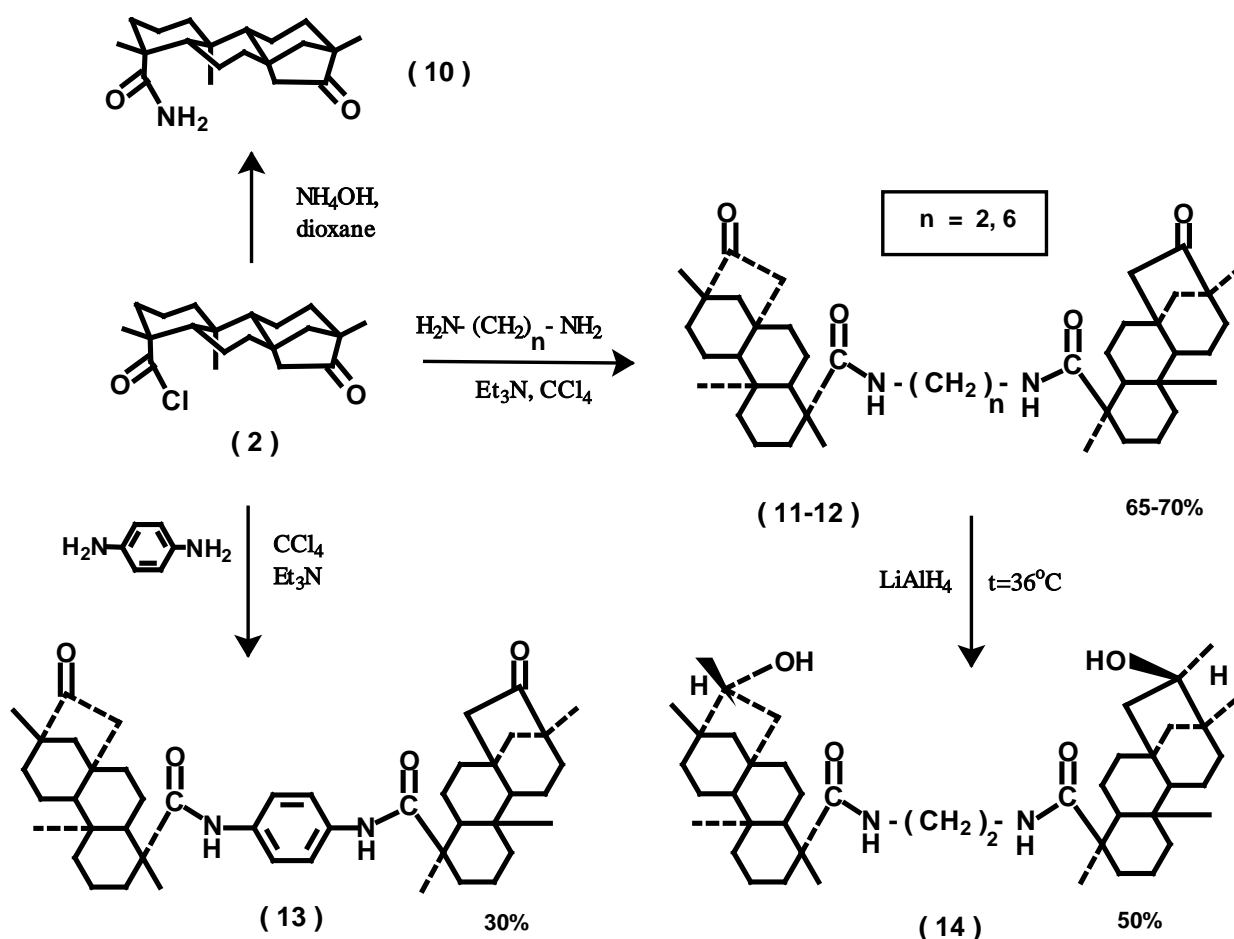
Следующим шагом было введение в синтезированные соединения (3-5) фрагмента, который был бы более способен к образованию комплексов с катионами металлов, чем кетогруппа. В качестве такого фрагмента мы выбрали оксимную группу. Диоксимины (7) – (9) были получены при взаимодействии диэфиров (3) – (5) с солянокислым гидроксиламином в водно-спиртовой среде в присутствии ацетата натрия. Эти же соединения (7) – (9) были получены также встречным синтезом из 16-оксима изостевиола (6), который в свою очередь был синтезирован взаимодействием изостевиола с солянокислым гидроксиламином.

## 2. Диамиды на основе изостевиола и алифатических диаминов

«Родоначальник» серии диамидов, амид изостевиола, был получен взаимодействием хлорангидрида изостевиола (2) с водным аммиаком в диоксане. Было обнаружено, что амид изостевиола, подобно самому изостевиолу, связывает ароматические соединения с образованием кристаллических комплексов включения. Были получены комплексы состава 2:1 с бензолом и толуолом. Они изоструктурны кристаллическим комплексам, образуемым изостевиолом.

Диамиды (11-13), имеющие два *энт*-бейерановых каркаса, были синтезированы взаимодействием хлорангидрида изостевиола (2) с соответствующим диамином при

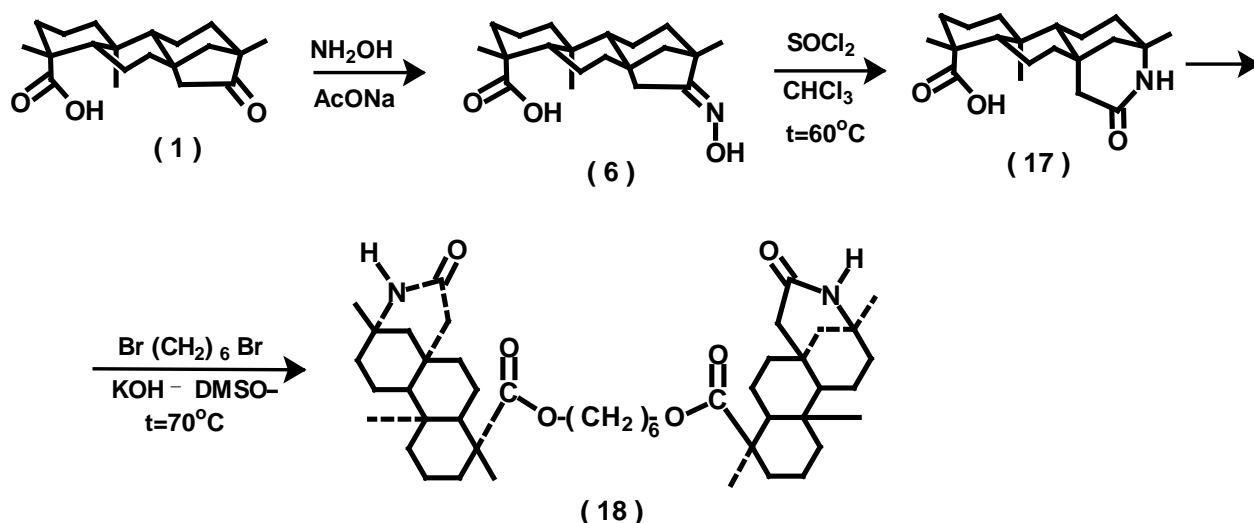
соотношении реагентов 2:1 в четыреххлористом углероде в присутствии триэтиламина.



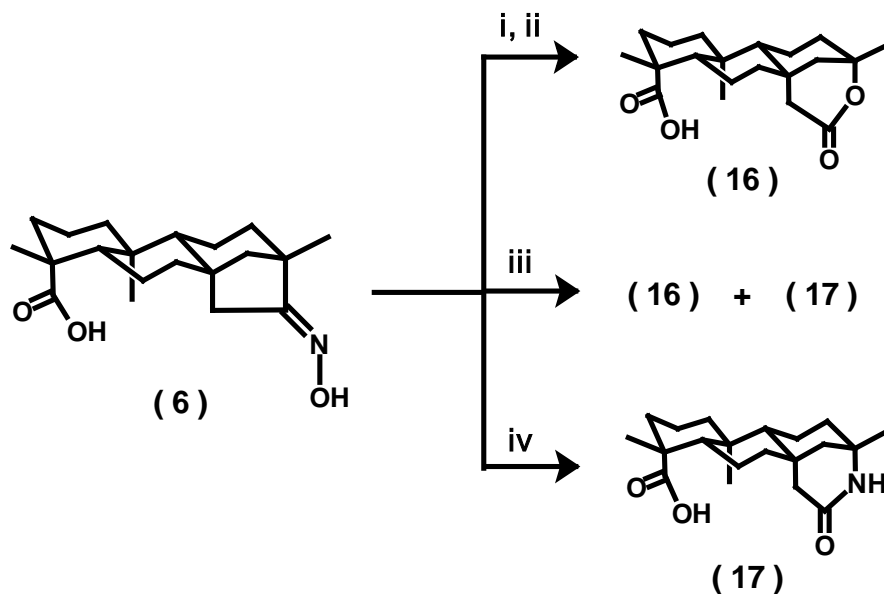
Восстановлением диамида (11) литийалюмогидридом было получено 16,16'(*R,R*)-гидроксипроизводное. Восстановление амидных групп до аминных, как можно было бы ожидать из литературных данных, не произошло.

### 3. Производные изостевиола с лактамным и лактонным фрагментами

В качестве еще одной группы, способной эффективно образовывать водородные связи с кислотными функциями и катионами металлов, мы выбрали лактамную. Функционализация цикlopentanового кольца изостевиола (1) в лактамный цикл происходит в результате перегруппировки 16-оксима изостевиола (6) по Бекману. Мы получили искомый лактам (17) с выходом 70% по известной методике, согласно которой оксим изостевиола (6) нагревался с тионилхлоридом. Диэфир изостевиола (18), содержащий лактамные фрагменты, был синтезирован далее взаимодействием лактама (17) с гексаметилендибромидом в суспензии KOH-DMCO.

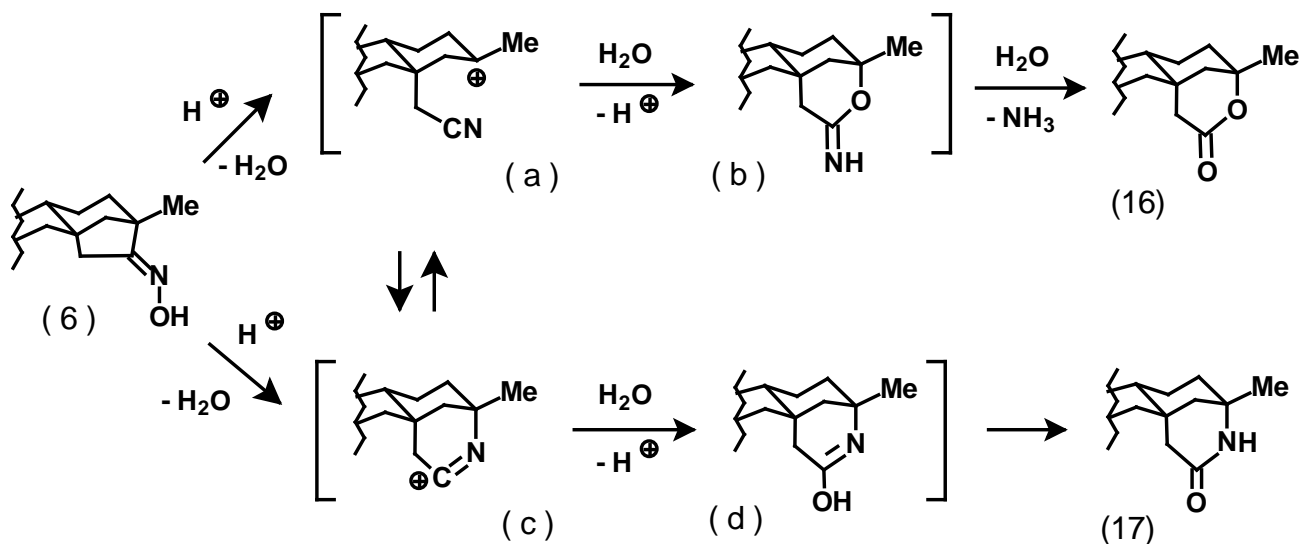


Интересно отметить, что в других условиях реакции Бекмана 16-оксим изостевиола (6) ведет себя непохоже ни на оксимы циклопентанона и циклогексанона, ни на оксим камфоры. Оказалось, что в результате нагревания оксима (6) с концентрированной HCl или 25% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в течение 10 часов, в качестве основного продукта реакции с выходом 53% образуется лактон (16). Лактам (17) не был обнаружен даже в следовых количествах. Нагревание оксима изостевиола с концентрированной соляной кислотой при 180<sup>0</sup>С в ампуле приводит к образованию примерно в равных количествах лактона (16) и лактама (17) (выход каждого после хроматографии - 30%).



*Реагенты и условия:* **i**, 0.15 г (0.4 ммоль) оксима (6) и 3 мл конц. HCl, 110<sup>0</sup>С, 10 ч; **ii**, 0.1 г (0.3 ммоль) оксима (6) и 3 мл 25% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 110<sup>0</sup>С, 10 ч; **iii**, 0.15 г (0.45 ммоль) оксима (6) и 2.5 мл конц. HCl, ампула, 180<sup>0</sup>С, 10 ч; **iv**, к 0.1 г (0.3 ммоль) оксима (6) в 6 мл. абсолютного хлороформа добавили 0.08 г (0.6 ммоль) SOCl<sub>2</sub>, 60<sup>0</sup>С, 10 ч.

Такое течение реакции Бекмана в литературе не описано. В этих условиях циклогексанон и цикlopentanон количественно превращаются в соответствующие лактамы, а оксимы камфоры и норкамфоры превращаются в нитрилы камфоленовой кислоты. На основании литературных данных о том, как ведет себя в аналогичных условиях оксим камфоры, нами была предложена следующая схема превращения оксима изостевиола в лактон (16). Так же как в случае реакции фрагментации по Бекману оксимов камфоры, в условиях проведенных нами реакций образуется нитрильный карбкатион (а). Однако далее он стабилизируется не отщеплением  $\alpha$ -протона, как в случае оксима камфоры, а присоединением гидроксильной группы и последующей циклизацией в имидат (b), который, как и другие имидаты, нестабилен в условиях проведенных нами реакций и легко гидролизуется в лактон (16).



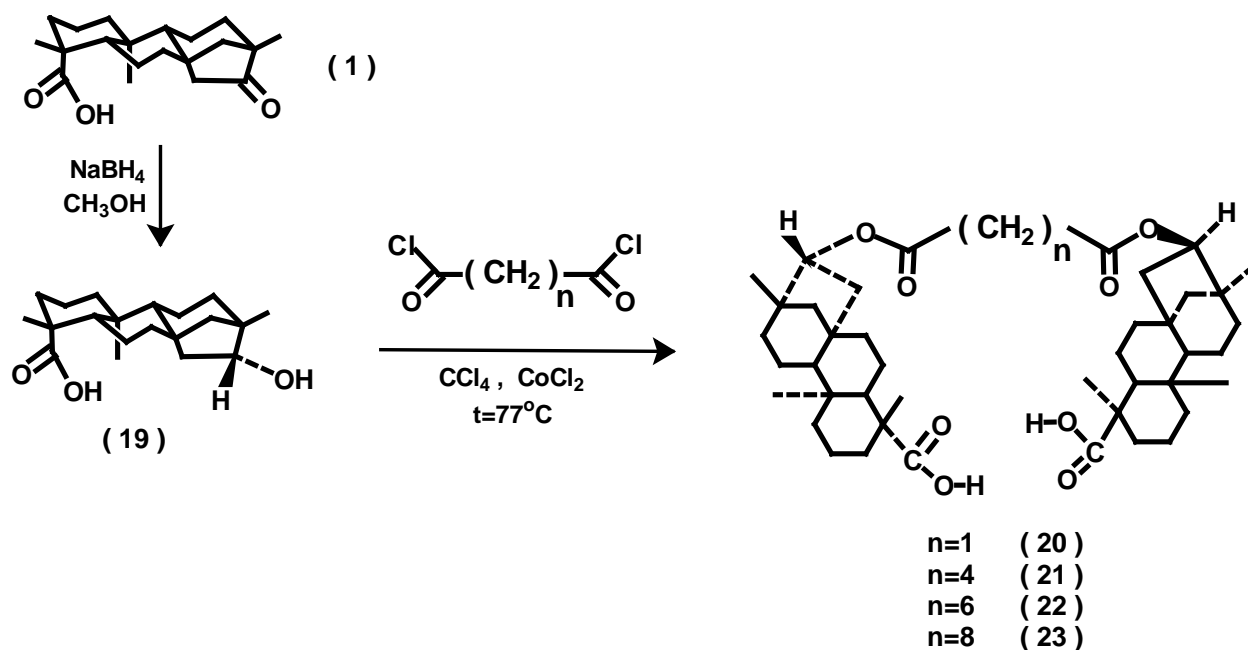
Можно предположить, что при нагревании 16-оксима изостевиола с соляной кислотой в запаянной ампуле, карбкатион (с), находящийся в равновесии с нитрильным карбкатионом (а), превращается в спирт (d), который перегруппировывается далее в лактам (17).

#### 4. Диэфиры на основе изостевиола и дикарбоновых кислот

##### 4.1. Синтез

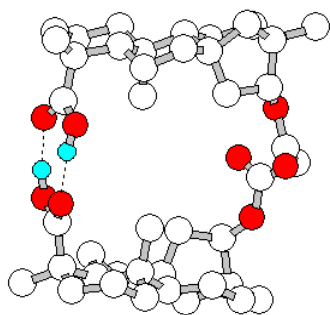
Все предыдущие производные изостевиола с двумя *энт*-бейерановыми фрагментами были получены «сшиванием» их по карбоксильным группам. Представлялось целесообразным получить бис-производные изостевиола с двумя карбоксильными группами, которые могут связывать органические молекулы и катионы металлов за счет водородных и координационных связей. Соответствующие диэфиры были синтезированы следующим образом. Сначала региоселективным восстановлением изостевиола борогидридом натрия в метиловом спирте был получен с выходом 80% 16-гидроксиизостевиол (19). Реакция идет стереоспецифично, получается исключительно 16(*R*)-диастереоизомер. Далее, в среде четыреххлористого углерода, проводилось взаимодействие этой оксикислоты (16) с хлорангидридами двухосновных карбоновых кислот (соотношение реагентов 2:1). Реакцию проводили в присутствии  $CoCl_2$ . Целевые продукты выделяли после хроматографирования с выходом 35%.



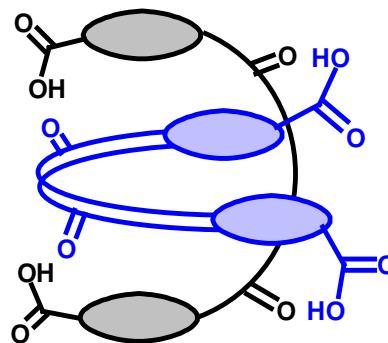


## 4.2. Структура

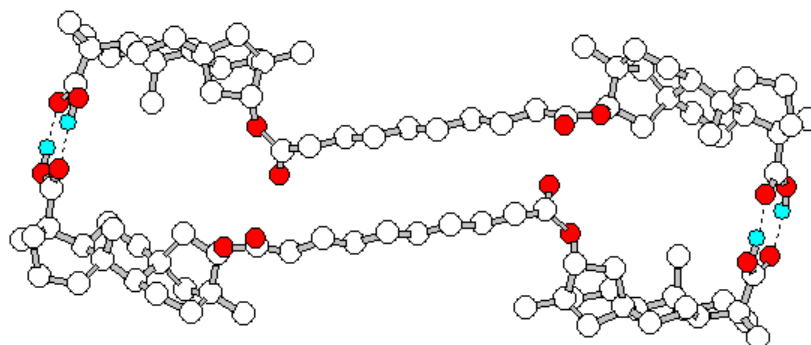
Изучение ИК спектров изостевиола и диэфиров (20)-(23) показало, что в диапазоне концентраций  $10^{-3}$ - $10^{-4}$  моль/литр, а также в таблетках KBr, изостевиол существует как в мономерной, так и в димерной формах, в то время как у диэфиров (20)-(23) спектральные признаки свободных карбоксильных групп отсутствуют – они задействованы в межмолекулярных или внутримолекулярных связях. Согласно данным компьютерного моделирования (выполнены А.И.Нугмановым методом РМЗ), диэфиры с небольшим спейсером, соединяющим *энт*-бейерановые фрагменты (малонат и адипинат изостевиола), существуют в растворе в виде пинцетообразных структур с внутримолекулярными водородными связями (20-А), в то время как диэфиры с более протяженным спейсером (себацинат изостевиола) предпочитают димеры развернутого типа (23-Б).



(20-А)



(20-В)



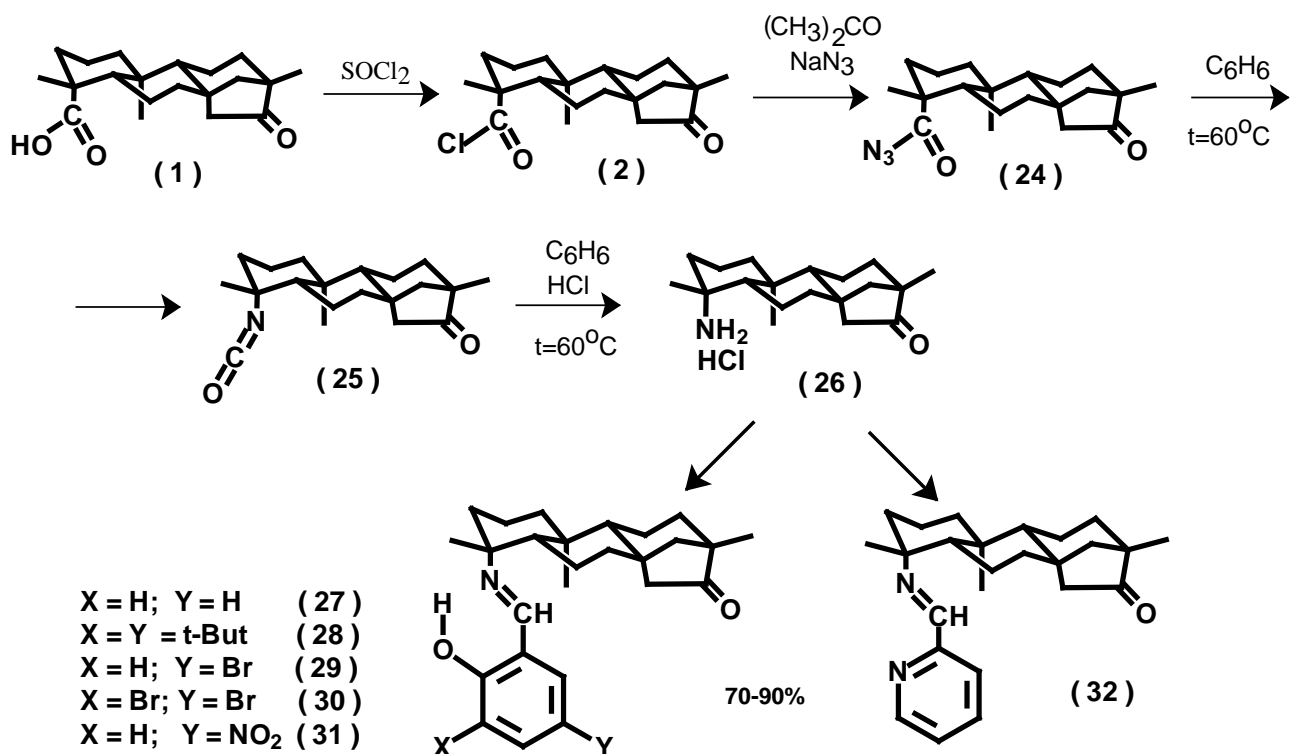
(23-Б)

Рис. 1. Примеры вероятных структур диэфиров (20) и (23) в растворе по данным метода РМЗ

Сближение двух пинцетообразных структур типа (20-А) приводит к их «проникновению друг в друга», приводящему к образованию необычных димеров типа (20-В). Структуры аналогичного типа были смоделированы и для диэфира (23). Теоретические данные находятся в хорошем соответствии с данными диэлькометрических измерений (выполнены А.П.Тимошевой), которые свидетельствуют, что в области концентраций  $4\div 5 \cdot 10^{-4}$  моль/литр у диэфиров (20)-(22) происходит какая-то структурная реорганизация, связанная с изменением полярности агрегатов. Вероятно структуры типа (20-А) и (23-Б) перестраиваются в агрегаты типа (20-В). Отметим, что структура (20-А) реализуется для малоната, а структура типа (20-В) для адипината изостевиола в кристалле (данные РСА). На устойчивость димеров себацината изостевиола (23) в водно-спиртовой (80%) среде указывают данные рН-метрического титрования. Величины  $pK_{a1} = 7.76$  и  $pK_{a2} = 10.4$  для диэфира (23) намного больше соответствующих величин, измеренных для самой себациновой кислоты ( $pK_{a1} = 6.32$ ,  $pK_{a2} = 6.88$ ), то есть кислотность диэфира (23) ниже. Это значит, что его молекулярная форма стабилизирована в растворе намного лучше, чем у себациновой кислоты, то есть димеры, образуемые диэфиром (23), устойчивей, чем димеры, образуемые себациновой кислотой.

## 5. Синтез оснований Шиффа на основе N-производных изостевиола по атому $C^4$

Синтез новых азотсодержащих производных изостевиола преследовал несколько целей. Во-первых, трансформация карбоксильной и кетонной функций изостевиола в изоцианатную и аминные группы выводит нас на стартовые реагенты для синтеза новых производных, содержащих несколько *энт*-бейерановых каркасов. Во-вторых, из аминопроизводных изостевиола может быть получен еще один тип изостевиольных производных, способных связывать ионы металлов – основания Шиффа, которые могут выступать в качестве хиральных лигандов для металлокомплексов, способных катализировать реакции асимметрического синтеза.

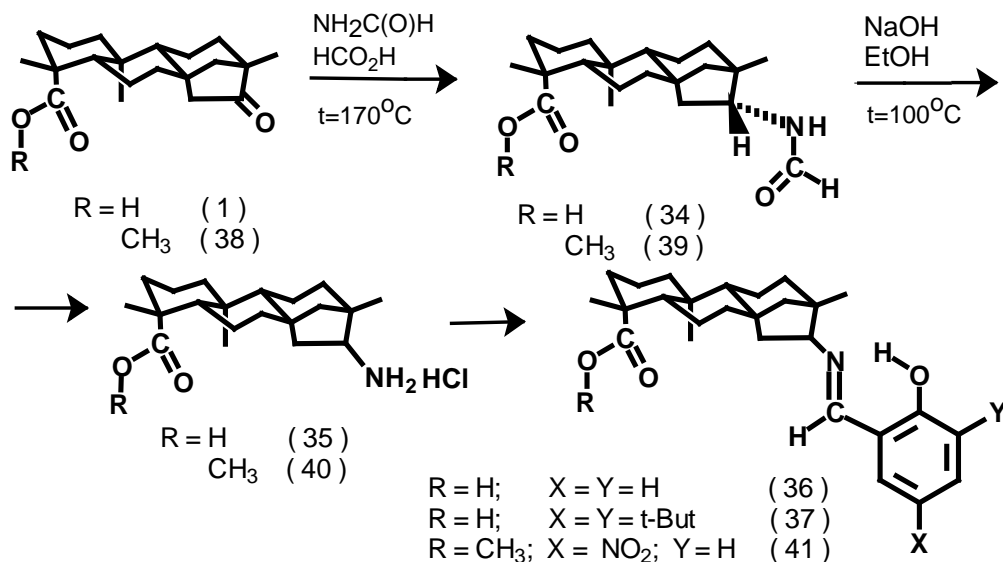


Амин (26) был синтезирован из хлорангидрида изостевиола по реакции Курциуса. Каждый промежуточный полупродукт этой цепочки реакций, а именно азид (24) и изоцианат (25), были нами выделены и охарактеризованы.

В результате взаимодействия эквимольных количеств амина и альдегида были получены соответствующие основания Шиффа (27)-(32). Это окрашенные кристаллические вещества.

## 6. Синтез оснований Шиффа на основе N-производных изостевиола по атому C<sup>16</sup>

Трансформацию кетогруппы изостевиола в аминную проводили по реакции Лейкарта.



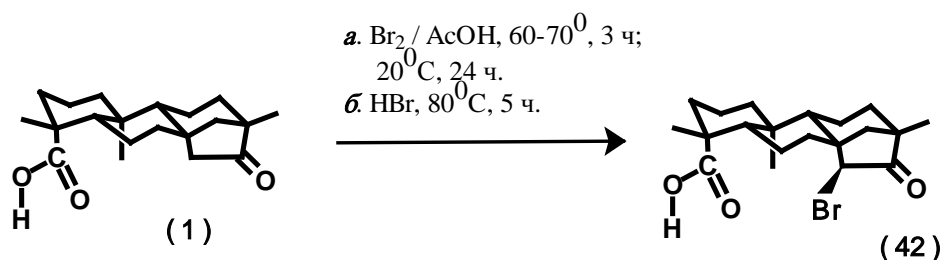
В результате нагревания изостевиола (1) или его метилового эфира (38) с избытком формамида в 90%-ой муравьиной кислоте получают кристаллические формамиды (34, 39). Согласно спектрам ЯМР  $^1\text{H}$  они представляют собой смесь диастереоизомеров по атому  $\text{C}^{16}$  в количествах 87% (*R*) и 13% (*S*). Монокристалл, выращенный из этой смеси, согласно данным рентгеноструктурного анализа, оказался 16(*R*)-диастереоизомером. Гидролиз формамидов (34, 39) приводит к аминам (35, 40), из которых взаимодействием с эквимольным количеством альдегида были получены основания Шиффа (36, 37, 41).

## 7. Синтез 15-галогено-, окси- и оксопроизводных изостевиола

До сих пор мы проводили функционализацию изостевиола по карбоксильной или кетонной группам. Представляется целесообразным задействовать 15- $\text{CH}_2$  группу изостевиола (1), которая, благодаря наличию кетонной группы в соседнем положении, должна обладать достаточно подвижными водородными атомами, способными, в том числе, заменяться атомами брома. Введение в положение  $\text{C}^{15}$  изостевиольного каркаса атома брома, то есть получение  $\alpha$ -бромкетонного фрагмента, теоретически открывает широкие перспективы функционализации изостевиола – образование различных полигетероциклических систем, получение  $\alpha$ -аминокетонного фрагмента и т.д.

### 7.1 Бромирование изостевиола

Бромирование изостевиола мы провели двумя способами – бромом в ледяной уксусной кислоте и бромистоводородной кислотой в диметилсульфоксиде. Реакции идут стереоспецифично с образованием исключительно 15(*S*)-диастереоизомера. Структура соединения (42) подтверждена данными РСА.

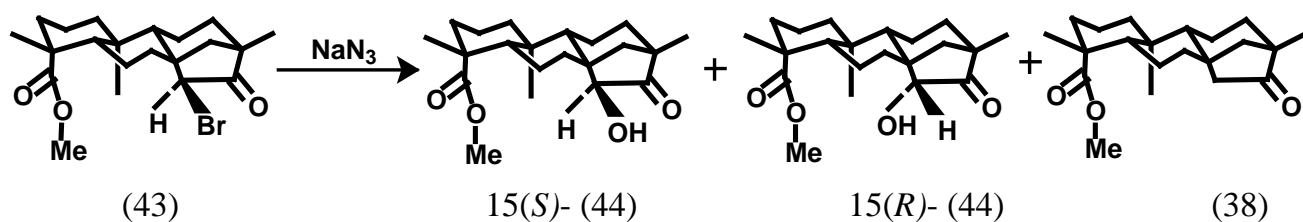


### 7.2. Получение 15-гидроксиизостевиола.

Известно, что  $\alpha$ -галогенкетоны легко реагируют с азидом натрия, образуя  $\alpha$ -азидокетоны и открывая таким образом, путь к синтезу вицинальных аминокетонов, этаноламинов и гетероциклических соединений.

Известно, что атом брома в метиловом эфире 15-бромэстрона легко замещается на азидогруппу в ДМФА при комнатной температуре в течение получаса и соответствующий 3-метокси-15-азидоэстрон образуется с количественным выходом.

Однако оказалось, что в аналогичных условиях метиловый эфир 15-бромизостевиола (43) в реакцию не вступает. Даже через сутки в присутствии избытка азиды в реакционной среде, по данным ТСХ, не было обнаружено иных продуктов, кроме исходного бромида (43). Только нагревание реакционной смеси выше  $100^\circ\text{C}$  в течение нескольких часов привело к образованию двух основных продуктов.

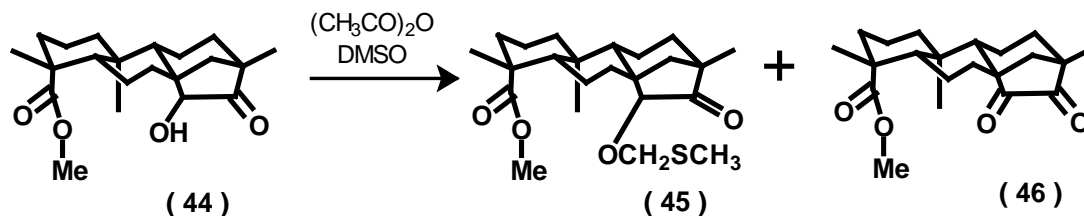


Ими оказались метиловый эфир изостевиола (38) и 15-гидроксиизостевиол (44). 15-Гидрокси изостевиол был получен в виде смеси *S*- и *R*-диастереоизомеров (87% и 13%, соответственно). То есть, в отличие от бромирования, реакция с азидом натрия протекает не стереоспецифично. Структура соединения (44) доказана данными РСА.

Для выяснения роли азид натрия мы провели эту же реакцию в его отсутствии. Было поставлено два эксперимента: в одном метиловый эфир 15-бромизостевиола (43) нагревался в ДМФА, в другом метиловый эфир 15-бромизостевиола (43) нагревался в ДМФА в присутствии КОН. В обеих реакциях исходный бромид (43) почти нацело превратился в метиловый эфир изостевиола (38). Образование 15-гидроксиизостевиола зафиксировать не удалось, что свидетельствует о решающей роли азид натрия в реакции получения 15-гидроксиизостевиола из метилового эфира 15-бромизостевиола. Механизм протекания реакции нам пока не ясен.

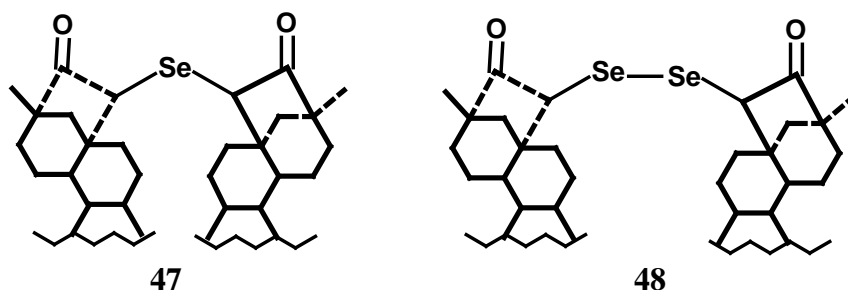
### 7.3. Синтез 15-оксоизостевиола.

Поскольку мы получили 15-гидроксиизостевиол, представлялось целесообразным окислить его, введя, таким образом, в *энт*-бейерановый каркас  $\alpha$ -дикетонный фрагмент. Для окисления кетоспирта (44) мы использовали окислительную систему уксусный ангидрид/ДМСО, хорошо зарекомендовавшую себя при окислении стерически затрудненной гидроксильной группы в сахарах, при окислении  $\alpha$ -гидроксикетонов и вицинальных гидроксильных групп хинонов.



В результате реакции были получены метилтиометиловый эфир (45) и 15-оксоизостевиол (46). Структура соединения (46) доказана данными РСА.

Представлялось интересным получить 15-оксоизостевиол (46) окислением непосредственно метилового эфира изостевиола (38) двуокисью селена. Однако после кипячения реагентом 30 часов в спирте, подкисленном уксусной кислотой, дикетон (46) получен не был. Реакционная смесь, наряду с не прореагировавшим метиловым эфиром (38) содержала в количестве 15% продукт, который по данным MALDI-TOF представлял собой смесь селенида (47) и диселенида (48).



## 8. Свойства синтезированных соединений: транспорт пикратов металлов и аминокислот, биологическая активность

Исследования, проведенные в ИОС УрО РАН (г. Екатеринбург) О.В.Федоровой и М.С.Валовой, показали, что сам изостевиол (1) и некоторые его производные (13, 38) связывают из водной фазы и транспортируют через жидкую хлороформную мембрану пикраты рацемических фенилаланина и триптофана. Степень экстракции и реэкстракции триптофана диамидом изостевиола (13) (9.6% и 6.4%, соответственно) такая же, как у дибензо-18-краун-6. Исследование транспорта диэфирами на основе изостевиола и дикарбоновых кислот (20)-(23) катионов железа и меди показало следующее. С увеличением расстояния между двумя *энт*-бейерановыми каркасами, то есть с удлинением полиметиленового спейсера, увеличивается степень экстракции и реэкстракции катионов железа. Так, у малоната изостевиола (20) эти величины равны, соответственно 8.9 и 8.1%, а у себацината изостевиола они увеличиваются до 34.0 и 33.5%, соответственно. Одновременно наблюдается и хорошая селективность по отношению к ионам Cu(II).

Исследования антибактериальной активности изостевиола и серии его производных, в том числе диэфиров (20)-(23), в отношении *Mycobacterium tuberculosis H<sub>37</sub>R<sub>V</sub>* *in vitro*, проведенные в НПО «Фтизиопульмонология» (г. Екатеринбург) Г.Г.Мордовским и М.Н.Зуевой, показали, что диэфир на основе изостевиола и себациновой кислоты (23) проявляет антитуберкулезную активность на уровне препарата сравнения *пиразинамид*.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Синтезирована большая серия кислород- и азотсодержащих производных изостевиола различного строения: диэфиры, диамины, амины, основания Шиффа, 15-окси- и 15-оксопроизводные, а также 15-бром- и 15-селенопроизводные (из них 38 новых).
2. Показано, что для синтеза диэфиров и диаминов изостевиола могут быть с успехом использованы реакции: (а) О-алкилирования изостевиола алкилендибромидом в суперосновной среде (KOH-ДМСО); (б) ацилирования алкилендиаминов хлорангидридом изостевиола; (в) ацилирования 16-гидроксиизостевиола хлорангидридами двухосновных карбоновых кислот.
3. Установлено, что бромирование изостевиола бромом и бромистоводородной кислотой протекает стереоспецифично с образованием исключительно 15(S)-диастереомера.
4. Обнаружено, что в некоторых реакциях производные изостевиола ведут себя необычным образом, а именно:
  - а) в определенных условиях реакции Бекмана (нагревание с концентрированной соляной кислотой или 25%-ой серной кислотой при 110<sup>0</sup>С) из оксима изостевиола получается лактон;
  - б) взаимодействие метилового эфира 15-бромизостевиола с азидом натрия в диметилформамиде в присутствии воды приводит к 15-гидроксиизостевиолу;
  - в) взаимодействие метилового эфира изостевиола с двуокисью селена приводит не к 15-оксопроизводному, а к смеси продуктов селенирования в  $\alpha$ -положение к кетонной группе изостевиола..
5. Впервые установлено, что диэфир на основе изостевиола и себаценовой кислоты проявляет антитуберкулезную активность на уровне препарата сравнения *пиразинамид*. Это свидетельствует о перспективности поиска новых антитуберкулезных средств в ряду производных изостевиола.

### Основное содержание диссертации изложено в следующих работах

1. Альфонсов В.А. Химия и структура дитерпеновых соединений кауранового ряда. Сообщение VIII. Азометины изостевиола / В.А.Альфонсов, О.В.Андреева, Г.А.Бакалейник, Д.В.Бескровный, А.Т.Губайдуллин, В.Е.Катаев, Г.И.Ковыляева, А.И.Коновалов, М.Г.Корочкина, И.А.Литвинов, О.И.Милицина, И.Ю.Стробыкина // ЖОХ. - 2003. - Т. 73, вып. 8. - С. 1330-1335.
2. Alfonsov Vladimir Unexpected bromination reaction of isosteviol methyl ester with bromoalkanes / Vladimir A Alfonsov, Olga V Andreeva, Galina A Bakaleynik, Dmitry V Beskrovny, Vladimir E Kataev, Galina I Kovyljaeva, Igor A Litvinov, Olesya I Militsina, Irina Yu Strobyskina // Mendeleev Comm. - 2003. - N 5. - P. 234-235.
3. Мамедов В.А. 15-галоген изостевиолы / В.А.Мамедов, В.А.Альфонсов, Г.А.Бакалейник, В.Е.Катаев, Г.И.Ковыляева, О.И.Милицина, И.Ю.Стробыкина, Д.В.Бескровный, А.Т.Губайдуллин, И.А.Литвинов, И.Х.Ризванов, Р.З.Мусин // ЖОХ. – 2005. – Т. 75, вып. 4. – С.622-628.

4. Militsina O. I. The transformation of isosteviol oxime to a lactone under the conditions of Beckmann reaction / O. I.Militsina, G. I.Kovyljaeva, G. A.Bakaleynik, I. Yu. Strobykina, V. E.Kataev, V. A.Alfonsov, R. Z.Musin, D. V.Beskrovny, I. A.Litvinov // *Mendeleev Comm.* – 2005. -N. 1. – P. 27-29.
5. Андреева О.В. Изостевиол и супрамолекулярные структуры на его основе / О.В.Андреева, М.Г.Корочкина, Д.В.Бескровный, О.И.Милицина, И.А.Литвинов, В.А.Альфонсов, В.Е.Катаев // II Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета. Материалы и технологии XXI века: Тез.докл. 5-6 декабря 2001 г. – Казань, 2001. - С. 6.
6. Альфонсов В.А.Стевиозид из растения *Stevia rebaudiana* Bertoni - перспективный продукт природного происхождения / В.А.Альфонсов, В.Е.Катаев, Г.И.Ковыляева, Г.А.Бакалейник, И.Ю.Стробыкина, О.В.Андреева, М.Г.Корочкина, О.И.Милицина, Д.В.Бескровный, А.Т.Губайдуллин, И.А.Литвинов, А.И.Коновалов // *Chemistry and Computational Simulation. Butlerov Communications.* - 2001. - No 5.  
<http://www.kstu.ru/jchem&cs/russian/n5/1vr100/100.htm>
7. Альфонсов В.А. Синтез, рецепторные свойства супрамолекулярная структура дитерпеновых соединений кауранового ряда на основе изостевиола / В.А.Альфонсов, В.Е.Катаев, Г.И.Ковыляева, Г.А.Бакалейник, И.Ю.Стробыкина, О.В.Андреева, М.Г.Корочкина, О.И.Милицина, Д.В.Бескровный, А.Т.Губайдуллин, И.А.Литвинов, А.И.Коновалов // III Международная конференция «Химия высокоорганизованных веществ и научные основы нанотехнологии»: Тез. Докл. 25-29 июня 2001г. - С.-Петербург, 2001. - С. 84.
8. Литвинов И.А. Комплексы «гость-хозяин» на основе изостевиола – путь к разделению рацемических смесей в процессе кристаллизации / И.А.Литвинов, В.А.Альфонсов, В.Е.Катаев, Г.И.Ковыляева, Г.А.Бакалейник, И.Ю.Стробыкина, О.В.Андреева, М.Г.Корочкина, О.И.Милицина, Д.В.Бескровный, А.Т.Губайдуллин, А.И.Коновалов // III Международная конференция «Химия высокоорганизованных веществ и научные основы нанотехнологии»: Тез. Докл. 25-29 июня 2001г. - С.-Петербург, 2001. - С.342-344.
9. Андреева О.В. Молекулярные рецепторы на основе изостевиола. Изучение реакционной способности карбонильной группы изостевиола. / О.В.Андреева, Д.В.Бескровный, О.И.Милицина, И.А.Литвинов, В.А.Альфонсов, В.Е.Катаев // III Всероссийская конференция молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии»: Тез. Докл. 3-5 сентября 2001г. – Саратов, 2001. - С.79.
10. Бескровный Д.В. Молекулярные комплексы на основе изостевиола с замещенными бензолами. / Д.В.Бескровный, О.В.Андреева, М.Г.Корочкина, В.А.Альфонсов, В.Е.Катаев, И.А.Литвинов, О.И.Милицина // III Всероссийская конференция молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии»: Тез. Докл. 3-5 сентября 2001г. – Саратов, 2001. - С.84.



11. Милицина О.И. Использование дибромалкильных спейсеров для построения пинцетообразных структур на основе изостевиола и его оксимов / О.И. Милицина, В.А. Альфонсов, В.Е. Катаев, Г.И. Ковыляева, Г.А. Бакалейник, И.Ю. Стробыкина, А.Т. Губайдуллин, И.А. Литвинов // II Всероссийская конференция «Химия и технология растительных веществ»: Тез. Докл. 24-27 июня 2002 г. - Казань, 2002. - С. 48.
12. Ковыляева Г. И. Превращение оксима изостевиола в лактон в условиях реакции Бекмана / Г. И. Ковыляева, О. И. Милицина, И. Ю. Стробыкина, В. Е. Катаев, В. А. Альфонсов, Р. З. Мусин, Д. В. Бескровный, И. А. Литвинов // III Всероссийская конференция «Химия и технология растительных веществ»: Тез. Докл. 7-10 сентября 2004 г. – Саратов, 2004. - С. 68, 96.
13. Стробыкина И.Ю. Салицилальдимины изостевиола / И.Ю. Стробыкина, О.И. Милицина, Г.И. Ковыляева, Г.А. Бакалейник, В.Е. Катаев, В.А. Альфонсов, Р.З. Мусин, Д.В. Бескровный, И.А. Литвинов // III Всероссийская конференция «Химия и технология растительных веществ»: Тез. Докл. 7-10 сентября 2004 г. – Саратов, 2004. - С. 111, 126.

Работа была выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (гранты 01-03-32190, 02-03-06678МАС, 04-03-32133, 04-03-32063), Российско-Американской Программы BRNE “Фундаментальные исследования и высшее образование” (грант REC-007), НИОКР Академии наук Республики Татарстан (грант 07-7.4-39). Данная работа финансировалась также в рамках Комплексной программы научных исследований РАН “Новые принципы и методы создания направленного синтеза веществ с заданными свойствами” (проект “Клешневидные и макроциклические соединения, содержащие гетероциклические атропоизомерные фрагменты, как путь создания макроциклических рецепторов с заданными свойствами” и проект “Новые принципы получения и целевого использования энантиомерно чистых органических соединений”).